

Осмонова А.К., Каримова А.А.

КОВИДДЕН КИЙИНКИ БЕЙТАПТАРДА РЕТИНОПАТИЯНЫН
ӨНҮГҮҮСҮНҮН УЧУРДАГЫ МАСЕЛЕЛЕРИ

Осмонова А.К., Каримова А.А.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РАЗВИТИЯ РЕТИНОПАТИИ
У ПОСТКОВИДНЫХ БОЛЬНЫХ

A. Osmonova, A. Karimova

CURRENT ISSUES IN THE DEVELOPMENT OF RETINOPATHY
IN POST-COVID PATIENTS

УДК: 61.616.98:617.785

Covid-19 – бул SARS-Cov2 деп аталган короновирустан келип чыккан оору. Анын белгисиз жүрүм-туруму жана ар түрдүү клиникалык белгилери али толук түрдө изилденбегендиктен глобалдык түрдө көп борбордуу жана дисциплинарлар аралык клиникаларда бул оорунун келип чыгуусу жана аны түшүнүү, диагностика ыкмаларын, оорунун жүрүшүн, профилактика жолдорун, даарылоо жана инфекциядан кийинки кесепеттерин жоюуу жолдорун изилдөөгө муктаж кылган. Ковид-19 патофизиологиялык механизмдердин жардамы аркылуу өзгөрүүлөрдү пайда кылат деген белгилүү маалыматтын негизинде, вирус алып адам менен вирустун түздөн-түз өз ара байланышы, ошондой эле вирус аутоиммундук процессти, васкулопатия, вирустук реакцияны козгой турган сезгенүү, көз алмасынын арткы бөлүктөрүнүн тамырларында жана түзмөдөрүндө инфекция учурунда өзүнчө же чогуу пайда боло турган механизмдер тууралуу болжолдуу теориялар сүрөттөлгөн. Бул карап чыгуунун максаты офтальмологтордун SARS-CoV2 инфекциясынын офтальмологиялык кесепеттерин баалоо зарылдыгына көңүлүн буруу болуп саналат, бул көздүн торчосуна жана көрүү нерв системасына таасир этүүчү мурунтан бар болгон офтальмологиялык патологиялардын тааталданышын же оорунун өрчүп кетишин алдын алууга жардам берүүсүнө түрткү боло алат.

Негизги сөздөр: короновирус оорусу, ретинопатия, торчо, көрүү нервдери, тромбоз, сезгенүү, инфекция.

COVID-19 – это заболевание, вызванное коронавирусом, известным как SARS-CoV-2, неопределенное поведение которого и разнообразное клиническое течение пока еще плохо изученным механизмом инвазии, создали острую необходимость в глобальных многоцентровых и междисциплинарных клинических исследованиях для понимания и оценки его происхождения, методов диагностики, течения заболевания, методов профилактики, лечения и устранения постинфекционных последствий. На основе известной информации о патофизиологических механизмах, с помощью которых COVID-19 вызывает изменения, описано прямое взаимодействие вируса с хозяином, а также теории, предполагающие косвенное участие, при котором вирус может запускать аутоиммунный процесс, васкулопатии, воспаление, опосредованное вирусной реакцией, механизмы, которые возникают индивидуально или вместе во время инфекции, обнаруживаемые в сосудах и в структурах заднего сегмента глазного яблока. Целью данного обзора является обратить внимание офтальмологов на необходимость оценки офтальмологических последствий инфекции SARS-CoV2, что может способствовать предотвращению осложнений или возможного прогрессирования ранее существовавших офтальмологических патологий, поражающих сетчатку и зрительный нерв.

Ключевые слова: короновирусная болезнь, ретинопатия,

сетчатка глаза, зрительный нерв, тромбоз, воспаление, инфекция.

COVID-19 is a disease caused by a coronavirus known as SARS-CoV-2, whose uncertain behavior and varied clinical course and still poorly understood mechanism of infection have created an urgent need for global multicenter and interdisciplinary clinical research to understand and evaluate its origins, diagnostic methods, course of the disease, methods of prevention, treatment and elimination of post-infectious consequences. Based on known information about the pathophysiological mechanisms by which COVID-19 causes changes, direct interaction of the virus with the host has been described, as well as theories suggesting indirect participation, in which the virus can trigger an autoimmune process, vasculopathies, inflammation mediated by a viral response, mechanisms, which occur individually or together during infection, found in the vessels and structures of the posterior segment of the eyeball. The purpose of this review is to draw the attention of ophthalmologists to the need to evaluate the ophthalmic consequences of SARS-CoV2 infection, which may help prevent complications or possible progression of pre-existing ophthalmic pathologies affecting the retina and optic nerve.

Key words: coronavirus disease, retinopathy, retina, optic nerve, thrombosis, inflammation, infection.

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом-короновирусом-2 (SARS-CoV-2), представляет собой глобальную пандемию, ставшую причиной гибели миллионов людей. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в мире с 2019 по 2022 года было зарегистрировано 430 257 564 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 5 922 047 случаев смерти. У пациентов с коронавирусом заболеванием, вызванным SARS-CoV-2, наблюдаются различные системные симптомы, включая лихорадку, кашель, усталость, затрудненное дыхание, а также потерю обоняния и вкуса. Хотя с заболеванием чаще всего связаны тяжелые респираторные симптомы и неврологические, но глазные симптомы также были описаны у пациентов.

В настоящее время известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяева через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который присутствует в различных тканях, включая сосудистый эндотелий и нейросенсорную сетчатку. Кроме того, существует сильное сродство COVID-19 к рецептору ACE2, экспрессируемому на поверхности

глиальных клеток сетчатки, пигментном эпителии сетчатки и перицитах эндотелиальных клеток сетчатки и сосудистой оболочки [1]. Рецептор ACE2 играет решающую роль в нейроваскулярной функции сетчатки, что также может оправдывать прямое не ишемическое повреждение сетчатки [2]. Иммунные клетки в стенках сосудов, привлеченные SARS-CoV-2, могут вызывать отек эндотелиальных клеток. Вирусная инфекция так же может спровоцировать иммунный ответ с эндотелиальной дисфункцией и связанным с ней апоптозом, приводящим к микротромботическим явлениям.

Существует несколько теорий возникновения ретинопатии у постковидных больных. Одна из теорий описывает вирусный тропизм к рецепторам ACE2, присутствующим в нейронах, сосудистой эндотелии и сосудистой оболочке глаза, что могло бы объяснить зарегистрированные случаи неврита зрительного нерва. Это подтверждается увеличением толщины слоев сетчатки, что может вызвать транснаптическое повреждение, которое при стихании воспалительного процесса может привести к атрофии тканей, наблюдаемой у пациентов через год после перенесенного заболевания, как сообщалось в ранее проведенных исследованиях. Что касается теории васкулопатии, комплекс протромботических эффектов, возникающих из-за эндотелиальной дисфункции вследствие прямого поражения сосудистой ткани, связанной с состоянием гиперкоагуляции, активации и стаза тромбоцитов, приводящей к ишемической оптической нейропатии, которая впоследствии может проявляться атрофией зрительного нерва. Важно отметить, что тромботические изменения, вызванные COVID-19, были выявлены у 30% пациентов. Об этом свидетельствуют повышенные уровни D-димеров, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена и цитокинов. В исследованиях подтверждалось увеличение частоты артериальных и венозных тромбозов у лиц, инфицированных COVID-19, что может быть связано с прямой вирусной инвазией и вторичным воспалением, возникающим в сосудистых эндотелиальных клетках [3].

Также известно, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает цитокиновый шторм с последующим повышением уровня провоспалительных цитокинов, которые провоцируют чрезмерный иммунный ответ, вызывающий прямое или косвенное повреждение тканей путем активации каскада свертывания крови, приводящего к описанному выше состоянию гиперкоагуляции. Таким образом, принимая во внимание проявления вирусной инфекции COVID-19 за 1-4 недели до этого, может проявляться нейроретинитом и макулопатией, вторичными по отношению к COVID-19 [4].

Следующая теория эндотелиопатии утверждает, что процесс вазоконстрикции вызывает вазоплегию с преходящей гипоперфузией, что подтверждается снижением плотности сосудов и признаками сосудистой гипоперфузии. Широко известно, что гипоперфузия зрительного нерва и сетчатки вызывает гибель нервных волокон, что при патологиях со сходной патофизиологией является отягчающим фактором заболевания, как при ретинопатиях (глаукоме). Аналогичным образом, воздействуя на рецепторы, присутствующие в сосудистой оболочке, которые, как известно, являются механизмом действия некоторых лекарств, используемых для лечения глаукомы, необходимо учитывать возможность временного или окончательного отрицательного эффекта на лекарство, что приводит к поражению зрительного нерва.

В настоящее время известно, что у пациентов, инфицированных COVID-19, распространенность глазных проявлений колеблется от 2 до 32% [5]. Глазные осложнения включают широкий спектр патологий. Например, распространены состояния такие как конъюнктивит и передний увеит, но есть несколько сообщений о состояниях, угрожающих зрению, таких как ретинит, неврит зрительного нерва, хориоидит и васкулит сетчатки [6]. В литературе, посвященной ретинопатии при COVID-19, в основном описаны нарушения переднего отрезка глаза, такие как пигментозный передний увеит, хемоз, но все же конъюнктивит является наиболее частым признаком и может развиваться на любой стадии заболевания [7]. Иммуноопосредованное повреждение тканей, активация каскада свертывания крови и протромботическое состояние, вызванное COVID-19, сопутствующие заболевания и лекарства, используемые при лечении, несут ответственность за изменения в глазах.

В нескольких исследованиях была выявлена РНК SARS-CoV-2 в биоптатах сетчатки, взятых у умерших пациентов с COVID-19, при этом у пациентов также были выявлены различные аномалии сетчатки. Однако поражение сетчатки при COVID-19 остается спорным, поскольку другие исследования не смогли выявить патологии сетчатки у пациентов. Кроме того, в исследовании сообщалось о невозможности выделить вирус из РНК-положительных биопсий сетчатки SARS-CoV-2 и невозможности обнаружить какой-либо белок SARS-CoV-2 в биоптатах с помощью иммуногистохимического анализа, что побудило исследователей предположить, что SARS-CoV-2 могут инфицировать, но не активно реплицироваться в клетках сетчатки. Также остается неясным, какие структуры сетчатки инфицированы SARS-CoV-2 и вызваны ли зарегистрированные аномалии сетчатки инфекцией сетчатки или системной дисфункцией органов.

Имеются многочисленные сообщения о так называемых ватообразных пятнах у пациентов с COVID-19 [8]. Присутствующие очаги ишемии белого цвета в глазах пациентов с COVID-19 могут быть связаны с окклюзионной васкулопатией (как наблюдается при диабетическом или гипертоническом сосудистом заболевании), снижением регуляции ACE2 из-за SARS-CoV-2, гиперкоагулопатией или отложением иммунных комплексов в сосудистой стенке. Научные сотрудники одной из больниц штата Мичиган обследовали 27 бессимптомных пациентов с помощью мультимодальной визуализации через 14 дней после выписки из больницы из-за двусторонней пневмонии, вызванной COVID-19 [9]. Они обнаружили ватообразные пятна в 6 из 27 глаз (22%). Другие же ученые обследовали 54 пациента с COVID-19 с помощью фотографии глазного дна [10]. Они обнаружили очаги ишемии белого цвета в 7,4% и кровоизлияния в сетчатку в 9,25%. Кроме того, у 27,7% были расширены глазные вены. Диаметр вен сетчатки был значительно больше у пациентов с COVID-19, напрямую коррелировал с тяжестью заболевания и уменьшался со временем. Средний диаметр артерии и вены был выше в основной группе. Группа научных сотрудников также обнаружили кровоизлияния в сетчатку у 3 из 25 пациентов (12%) при фотографии глазного дна у стационарных пациентов с COVID-19 [11]. Подобные поражения сетчатки не являются редкостью у тяжелобольных или септических пациентов и возможно, они связаны с иммунным ответом или клиническими вмешательствами, такими как вентиляция легких, а не с самим SARS-CoV-2.

Американское общество офтальмологов сообщили о результатах исследования сетчатки у пациентов, поступивших с тяжелой формой COVID-19. У 10 пациентов (55,6%) наблюдались изменения сетчатки, включая макулярную гиперпигментацию, секторальную бледность сетчатки, периферические кровоизлияния в сетчатку и перипапиллярные пламенеобразные кровоизлияния [12]. Все эти пациенты принимали антикоагулянты для предотвращения протромботического состояния в тяжелых случаях COVID-19. Тем не менее, исследовательская группа признает, что не учитывались ранее существовавшие сопутствующие заболевания, госпитализация в отделение интенсивной терапии и вазоактивная фармакологическая поддержка. Таким образом, неясно, могут ли эти результаты быть прямым результатом заражения SARS-CoV-2.

В источниках литературы так же говорилось о внезапной потере зрения, связанной с синдромом инфаркта орбиты, вторичной по отношению к риноорбитальному мукормикозу у пациентов с COVID-19.

Была представлена окклюзия глазной артерии, а также тотальная офтальмоплегия и диффузная ишемия сетчатки [13]. Диабет в анамнезе и применение кортикостероидов были предрасполагающим фактором развития риноорбитального мукормикоза и у 1/5 одной пациентов с необратимой тяжелой потерей зрения.

Как описано выше, большинство сообщений об окклюзиях сосудов сетчатки являются случаями, поэтому их связь с COVID-19 остается неясной. В двух когортных исследованиях частоты окклюзий сосудов сетчатки в период COVID-19 отмечалось о разных тенденциях. В одном когортном исследовании изучалась распространенность окклюзий сосудов сетчатки до и во время периода пандемии COVID-19 [14]. Данное исследование выявило, что количество новых больных с окклюзией сосудов сетчатки глаза было существенным в период первых нескольких недель вспышки COVID-19 в отличии от числа больных, регистрируемых до пандемии. Напротив, другое когортное исследование, проведенное в так же США, установило, что частота новых окклюзий вен сетчатки была выше у пациентов с COVID-19, в то время как частота окклюзии артерий сетчатки существенно не отличалась по сравнению с периодом до COVID-19 [15]. В связи с чем, окклюзии артерий сетчатки, то ее связь с COVID-19 следует обсуждать с осторожностью, несмотря на вышеупомянутые случаи, из-за низкой заболеваемости самой окклюзий артерий сетчатки.

В исследовании, окклюзия центральной артерии сетчатки и окклюзия центральной вены сетчатки, также часто встречались среди пациентов с COVID-19. Важно отметить, что в большинстве случаев окклюзию артерий сетчатки сопровождалось аномальными маркерами коагуляции наряду с инфекцией COVID-19. Эти маркеры могут быть повышены из-за системной коагуляции, а не из-за самой окклюзию артерий сетчатки.

Хотя понимание механизмов, лежащих в основе ретинопатии при COVID-19, все же ограничены, одно недавнее исследование выздоровевших пациентов с COVID-19 показало снижение плотности капилляров в фовеальной области сетчатки по сравнению со здоровыми нормальными людьми из контрольной группы, что позволяет предположить предшествующую ишемию. В контексте недавнего COVID-19 эти результаты могут представлять собой последствия преходящей, невыявленной ретинопатии во время острой фазы COVID-19. Точно так же ватообразные пятна могут возникать из-за множества факторов, включая ишемию из-за гипоперфузии или тромботической окклюзии [16].

Известно множество постковидных синдромов в том числе синдром постинтенсивного лечения и син-

дром поствирусной усталости. Плотность магистральных сосудов является биомаркером различных заболеваний, включая сахарный диабет, коронарную болезнь сердца, заболевание почек и деменцию. Центральное венозное давление возможно также может являться биомаркером микрососудистых изменений у больных с COVID-19. Изменения сетчатки глаза пациентов, вызванные SARS-CoV-2, не являются специфичными для COVID-19, так как они представляют собой сосудистые, воспалительные и нейрональные изменения, а также на данный момент еще рано говорить о том, сохраняются ли данные изменения или они обратимы.

Заключение. COVID-19 – это системное заболевание, поражающее несколько органов вследствие прямой вирусной инвазии и иммуноопосредованного воспаления. Учитывая всю изложенную информацию, важно иметь в виду, что инфекция COVID-19 может способствовать обострению ранее существовавших заболеваний в структурах глаза, которые уже поддерживали предыдущее воспалительное состояние, таких как гипертоническая ретинопатия, диабетическая ретинопатия, возрастная дегенерация желтого пятна. Кровоизлияния в сетчатку и ватообразные пятна являются неспецифическими явлениями, которые можно рассматривать как первичные инсульты по вирусной локализации. Соответственно, поражение эндотелия, скорее всего, является объяснением изменений сетчатки при COVID-19. Аналогично, изменение сосудистого притока к зрительному нерву создает возможность прогрессирования глаукомы, а также других нейродегенеративных поражений и позволяет оценить микроциркуляторное русло как неинвазивную альтернативу для прогноза основных патологий. Хотя также важно отметить, что существуют и другие исследования, в которых не сообщается об изменениях в сетчатке и зрительном нерве, вторичных по отношению к инфекции COVID-19, поэтому необходимы дополнительные исследования и доказательства, которые помогут нам подтвердить эти выводы.

Литература:

- Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J., et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020. № 126. P.1456–1474.
- Savastano A., Crincoli E., Savastano M.C., Younis S., Gambini G., De Vico U., et al. Peripapillary retinal vascular involvement in early post-covid-19 patients. *J Clin Med.* 2020. № 9. P.1-16.
- Malas M.B., Naazie I.N., Elsayed N., Mathlouthi A., Marmor R., Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020. P. 29-30.
- Kumar A., Kumar P., Kaushik J., Dubbaka S., Manumala L.K. COVID-19 induced maculopathy. *Clin Exp Optom.* 2021. № 104. P. 734-735.
- Ulhaq Z.S., Soraya G.V. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020. № 258. P. 1351-1352.
- Seah I., Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020. № 28. P. 391-395.
- Mazzotta C., Giampoli E. Anterior acute uveitis report in a SARS-CoV-2 patient managed with adjunctive topical antiseptic prophylaxis preventing 2019-nCoV spread through the ocular surface route. *Int Med Case Rep J.* 2020. №13. P. 513-520.
- Marinho P.M., Marcos A.A., Romano A.C., Nascimento H., Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020. № 395. P. 1610.
- Landecheo M.F., Yuste J.R., Gándara E., Sunsundegui P., Quiroga J., Alcaide A.B., et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med.* 2021. № 289. P. 116-120.
- Invernizzi A., Torre A., Parrulli S., Zicarelli F., Schiuma M., Colombo V., et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinical Medicine.* 2020. № 27. P.100.
- Lani-Louzada R., Ramos C., Cordeiro R.M., Sadun A.A. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PLoS ONE.* 2020. № 15. P. 346.
- Pereira L.A., Soares L.C.M., Nascimento P.A., Cirillo L.R.N., Sakuma H.T., Veiga G.L.D., et al. Retinal findings in hospitalized patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol.* 2022. № 106. P. 102-105.
- Rao R., Shetty A.P., Nagesh C.P. Orbital infarction syndrome secondary to rhino-orbital mucormycosis in a case of COVID-19: clinico-radiological features. *Indian J Ophthalmol.* 2021. № 69. P. 1627-1630.
- Al-Moujahed A., Boucher N., Fernando R., Saroj N., Vail D., Rosenblatt T.R., Moshfeghi D.M. Incidence of retinal artery and vein occlusions during the COVID-19 pandemic. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2022. № 53. P. 22-30.
- Modjtahedi B.S., Do D., Luong T.Q., Shaw J. Changes in the incidence of retinal vascular occlusions after COVID-19 diagnosis. *JAMA Ophthalmol.* 2022. № 140. P. 523–527
- Sen S., Kannan N.B., Kumar J., Rajan R.P., Kumar K., Baliga G., et al. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2022. № 42. P. 323-336.